



CASO CLÍNICO INTERESANTE

ANEMIA PERNICIOSA: ¿PRECANCEROSO O PARANEOPLÁSICO?

Dr. Enrique Berríos*, Dr. Rodolfo Guerra*, Dr. Max Molina, Dr. Pablo Villa

Presentación de caso

Mujer de 46 años de edad, ama de casa, casada, con domicilio urbano de San Salvador, sin antecedentes médicos previos, no consume ningún medicamento. Presenta historia de más o menos 3 años de notar ulceraciones en cavidad oral (lengua y paladar duro), lo que le dificultaba la masticación y deglución de sólidos. Esta sintomatología condicionaba una baja ingesta alimentaria. Hace seis meses inicia hiporexia, adinamias, palidez progresiva y pérdida de peso de más o menos 30 libras. Un mes previo presentó lipotimia en una ocasión; a su vez inició astenia, cefalea holocraneana y mareos persistentes, por lo que consulta. Niega tinnitus, parestesias, dispepsia, sangrados u otra sintomatología.

Al examen físico la paciente se presentaba con signos vitales estables, afebril. IMC de 29.8 Kg/mt², pálida, 3+/4+, eupneica. Al examen por sistemas no se encontraron anomalías a excepción de la lengua, la cual se observaba lisa, eritematosa, con ausencia de papilas en área central y úlceras no dolorosas escasas (Fig. 1). El examen neurológico no presentaba anomalías. Los exámenes de laboratorio al ingreso se muestran en la tabla 1. El frotis de sangre periférica se presenta en la figura 2. Se le realizó ultrasonido abdominal que reportaba únicamente esplenomegalia grado I. En la endoscopia de tubo digestivo superior se encontró una lesión polipoide ulcerada de más o menos 4 cms de diámetro en cuerpo.

Tabla 1. Resultado de los exámenes de laboratorio al ingreso

Leucocitos	3100 por mm ³	Plaquetas	118,000 /mm ³	LDH	3228 U/L
Neutrófilos	22.5%	Creatinina	0.5 mg/dl	Coombs directo	Negativo
Linfocitos	73%	Potasio	3.7 mEq/L	CD poliespecífico	Negativo
Monocitos	2.2%	Sodio	140 mEq/L	T4	8.85 ng/dl
Eosinófilos	2.2%	Albumina	3.1 g/dl	TSH	4.92 mUI/ml
Eritrocitos	1,630,000/mm ³	Globulina	3.0 g/dl	Folato-suero	16.6 ng/ml
Hemoglobina	6.9 g/dl	ALT	66 U/L	Niveles de B12	3.07 pmol/L
Hematocrito	20%	AST	70 U/L	Anticuerpos anticélulas parietales	Negativos
MCV	122.7 fL	Bilirrubinas	1.4 mg/dl	Examen general orina	Normal
MCHC	34.5 g%	Bilirrubina indirecta	1 mg/dl		

La paciente negaba historia de tabaquismo o etilismo. Tenía tres partos de término, no abortos. No alteraciones menstruales. Citología en el último año normal. Negaba antecedentes familiares contributivos.

medio. No reportaron datos de gastritis. Se tomaron biopsias de este pólipo, que reportaron mucosa gástrica con marcada inflamación crónica linfoplasmocitaria, metaplasia intestinal multifocal con erosiones, microhemorragia y ulceración focal. (Figura 3). Se encontró proliferación en nidos de células pequeñas de tipo neuroendócrino. Se realizó inmunohisto-química corroborando la estirpe neuroendócrina sin expresión de Ki 67, indicando un comportamiento benigno. El diagnóstico reportado fue: Tumor neuroendócrino grado I (asociado a gastritis crónica autoinmune tipo A y anemia perniciosa).



Figura 1: Fotografía de la lengua

Se observa la mucosa lisa, sin presencia de papilas gustativas centrales, además de leve eritema y edema.

Discusión

Los tumores carcinoides son neoplasias derivadas de las células neuroendócrinas que se originan de las distintas porciones del intestino primitivo durante la etapa embrionaria.

Estas células cumplen diferentes funciones según la región en la cual se encuentran, y se caracterizan histológicamente por tener afinidad hacia las tinciones de plata y por los marcadores de tejido neuroendócrino, tales como enolasa neuroespecífica, sinaptofisina y cromogranina. Al ser vistas al microscopio electrónico, estas células contienen una gran cantidad de gránulos neurosecretorios. Estos gránulos pueden contener diferentes péptidos y aminas tales como serotonina, histamina, somatostatina, péptido intestinal vasoactivo, cininas y otros [1-2].



Figura 2: Frotis de sangre periférica

Se observan eritrocitos aumentados de tamaño con forma oval y un neutrófilo polisegmentado con 6 lóbulos. En lo examinado no se encontraron blastos u otras células inmaduras.

Los tumores carcinoides han sido clasificados tradicionalmente acorde a su presunto origen de las distintas porciones del intestino primitivo [3]: los tumores carcinoides del pulmón, bronquios y estómago provienen del intestino anterior; los tumores del intestino delgado, apéndice y colon proximal derivan del intestino medio; finalmente, los tumores carcinoides del colon distal y recto provienen del intestino primitivo posterior [1].

Como se ha mencionado, estas neoplasias pueden surgir en el tejido gástrico; sin embargo, su prevalencia es menor del 1% del total de tumores en este órgano [4-5].

En el estómago, los tumores carcinoides se originan de un grupo de células neuroendócrinas particulares conocidas como “similares a enterocromafines” o ELC (del inglés enterochromaffin like cells), llamadas así por su afinidad con las sales de cromo.

En condiciones normales las ELC cumplen una importante función fisiológica: al ser estimuladas por la acetilcolina liberada por las terminaciones nerviosas del Vago, así como por la gastrina producida por las células G, las ELC liberan la histamina que contienen sus gránulos, a su vez, ésta actúa sobre las células parietales estimulándolas para la producción de ácido clorhídrico [6].

Clínica e histológicamente, los tumores carcinoides gástricos pueden dividirse en tres grupos:

-Tipo I: aquellos que están asociados a gastritis atrófica crónica tipo A. Este tipo es el más numeroso, ya que un 75% de los tumores carcinoides gástricos pertenecen a éste grupo [7-8].

Como dato interesante se debe mencionar que más de la mitad de los pacientes con tumores carcinoides asociados a gastritis crónica atrófica también padecen anemia perniciosa [9-10]. Por otro lado, en un estudio elaborado por Stockbrügger que realizó escrutinio endoscópico a 80 pacientes con anemia perniciosa, solo se encontró tumor carcinóide en un caso [11]. Los pacientes que adolecen este tipo de tumores, usualmente se encuentran en el sexto o séptimo decenio de la vida y es más común encontrarlos en mujeres que en hombres. Tal como sucedió en el caso de la paciente presentada, suelen descubrirse en forma incidental, al efectuar una evaluación endoscópica por anemia o por dolor abdominal [12]. Se encuentran en forma de pólipos (usualmente múltiples) principalmente en la región del cuerpo y del fondo gástrico, zonas donde las ELC son abundantes [13].

Los pacientes con los tumores carcinoides gástricos tipo I suelen padecer hipoclorhidria e hipergastrinemia. Esto ha dado pie a una teoría sobre su etiología. Se cree que todos aquellos factores que produzcan hipergastrinemia (hipoclorhidria, anemia perniciosa, gastritis atrófica, vagotomía, uso de fármacos anticolinérgicos, anti H2 o inhibidores de la bomba de protones) favorecerán un estímulo continuo y supra-fisiológico de las ELC lo que produciría su hiperplasia y su posible transformación maligna [14-15].

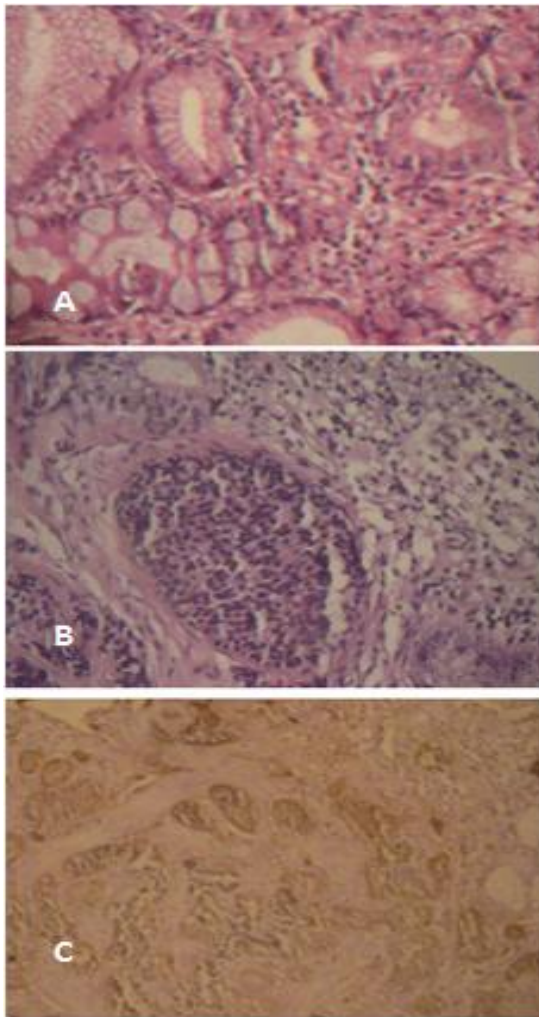


Figura 3: Biopsia de mucosa gástrica
 A. Se observa glándulas gástricas con metaplasia intestinal y abundante infiltrado linfocitario en tejido intersticial.
 B. Nido de células neuroendócrinas tipo ELC (Enterochromaffin like cells). Ambas tinciones con Hematoxilina y Eosina.
 C. Inmunohistoquímica con tinción para cromogranina A que evidencia en color dorado los nidos de células ELC.

Se ha demostrado que la infusión continua de gastrina en ratas de laboratorio posee efectos tróficos sobre las ELC [16]. Se debe aclarar que no se ha comprobado que el uso de los inhibidores de bombas de protones predisponga a este tipo de tumores en el ser humano. Estos tumores usualmente tienen un curso benigno, presentando metástasis en menos del 10% de los casos, aunque sí se han reportado recurrencias locales con cierta regularidad. Se dice que si el pólipo o tumor es menor de 1 cm de diámetro el riesgo de enfermedad

extendida es bajo, por el contrario, si es mayor de dos centímetros, existe mayor riesgo de metástasis [2].

-Tipo II: son los que se presentan conjuntamente con síndrome de Zollinger-Ellison o Neoplasia endócrina múltiple tipo I. Representan únicamente el 5-10% de los tumores carcinoides gástricos [7].

-Tipo III: esporádico. Representan un 15 a 25% [7] de los tumores carcinoides gástricos. Son muy agresivos y usualmente al momento de su presentación ya han producido metástasis. Debido a esto se recomienda un abordaje agresivo al diagnosticarlos, con gastrectomía total como la primera elección terapéutica [2].

En el caso de nuestra paciente, el hallazgo del tumor gástrico fue fortuito, ya que la endoscopia forma parte del protocolo del estudio de la anemia y fue durante este examen que se comprobó la lesión polipoide. Posteriormente el cuadro de anemia macrocítica, presencia de neutrófilos polisegmentados en el frotis de sangre periférica, los niveles bajos de vitamina B12 y la respuesta del reporte de patología completaron el diagnóstico de tumor carcinóide gástrico de tipo I.

En cuanto al orden cronológico de los eventos fisiopatológicos que desencadenaron esta patología en la paciente nos es posible teorizar de la siguiente forma: como evento inicial existió una enfermedad autoinmune que causó la gastritis atrófica, la hipofunción de las células parietales y la consiguiente anemia perniciosa. Aunque los anticuerpos contra células parietales fueron negativos en esta paciente, se sabe que este test cuenta con una sensibilidad de menos del 50%, y que por lo tanto no nos podemos fiar completamente de sus resultados. Por otro lado, los anticuerpos anti-factor intrínseco pueden presentar una mayor sensibilidad (mas de 80%) [17], sin embargo no contamos con esta prueba en la institución. Además, el hecho que la paciente presente un hipotiroidismo subclínico (TSH por arriba de 4.5 mUI/ml) [18] podría apoyar un fenómeno autoinmune subyacente. Chan y col. reportaron una incidencia de 5.5% de enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes con anemia perniciosa, y anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa positivos en 38% [19]. A su vez, la gastritis atrófica pudo producir hipergastrinemia secundaria a la hipoclorhidria lo cual estimularía a las ELC con la consiguiente hiperplasia y posible transformación maligna [14-15].

La paciente está recibiendo actualmente tratamiento de anemia perniciosa con vitamina B12 intramuscular mensual y su manejo subsecuente debería consistir en gastrectomía parcial (antrectomía) con o sin polipectomía [2, 20], así como de un seguimiento regular con endoscopías de control. La lógica que se esconde en esto es que al reseca la porción del estómago que produce gastrina en mayor cantidad se elimina el estímulo de la misma sobre las ELC lo que generaría regresión del tumor.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Mónica de Zaghini del Departamento de Patología del ISSS por facilitarnos las fotografías histopatológicas, y a la Dra. Delma de Montalvo, Médico Internista encargada del caso, por su colaboración prestada.

Referencias

1. Matthew H. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999; 11: 858 – 868.
2. Lazarte R. Tumores neuroendocrinos gástricos: presentación clínica endoscópica y alternativas de tratamiento. *Rev Méd Chile* 2002; 130: 985 – 992.
3. Williams E. The classification of carcinoid tumours. *Lancet* 1963; 1: 238 – 39.
4. Godwin JD. Carcinoid tumors: an analysis of 2837 cases. *Cancer* 1975; 36: 560 – 69.
5. Modlin IM. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79: 813 – 829.
6. Prinz C. The mechanism of histamine secretion from gastric enterochromaffin-like cells. *Am J Physiol Cell* 1999; 277: 845 – 55.
7. Rindi G. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg* 1996; 20:168 – 72.
8. Modlin I. Gastric carcinoids: the Yale experience. *Arch Surg* 1995; 130: 255 – 56.
9. Rindi G. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology* 1993; 104: 994 – 1006.
10. Moses RE. The syndrome of type A chronic atrophic gastritis, pernicious anemia, and multiple gastric carcinoids. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8: 61–65.
11. Stockbrügger RW. Gastroscopic screening in 80 patients with pernicious anaemia. *Gut* 1983; 24: 1141–47.
12. Thomas RM. Gastric carcinoids: an immunohistochemical and clinicopathologic study of 104 patients. *Cancer* 1994; 73: 2053 – 58.
13. Gough DB. Diverse clinical and pathologic features of gastric carcinoid and the relevance of hypergastrinemia. *World J Surg* 1994; 18: 473 – 79.
14. Sjoblom SM. Mucosal argyrophil endocrine cells in pernicious anaemia and upper gastrointestinal carcinoid tumours. *J Clin Pathol* 1989; 42: 371 – 77.
15. Solcia E. Morphology and pathogenesis of endocrine hyperplasias, precarcinoid lesions, and carcinoids arising in chronic atrophic gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1991; 180: S146 – S159.
16. E Brenna. Trophic effect of gastrin on the enterochromaffin like cells of the rat stomach: Establishment of a dose response relationship. *Gut* 1992; 33: 1303 – 06.

17. Ottesen M. Pernicious anemia. A study of initial forms of the disease and diagnostic significance of determination of the intrinsic factor antibody and parietal cell antibody. *Ugeskr Laeger* 1992; 154: 3758 – 62.

18. Martin I. Subclinical Thyroid Disease. Scientific Review and Guidelines for Diagnosis and Management. *JAMA* 2004; 291: 228 – 38.

19. Chan JC. Longitudinal study of Chinese patients with pernicious anaemia. *Postgrad Med J* 2008; 84: 644 – 50.

20. Hirschowitz BI. Rapid regression of enterochromaffinlike cell gastric carcinoids in pernicious anemia after antrectomy. *Gastroenterology* 1992; 102: 1409 – 18.

Autores responsables: Dr. Enrique A. Berríos, Jefe de Residentes de Medicina Interna; Dr. Rodolfo Guerra, residente de tercer año de Medicina Interna, Hospital Médico-Quirúrgico y Oncológico, Instituto Salvadoreño del Seguro Social, San Salvador, El Salvador; e-mail: berrios.md@gmail.com

Afiliación Autores: Médico Endocrinólogo, Departamento de Medicina Interna, Hospital Médico-Quirúrgico y Oncológico, Instituto Salvadoreño del Seguro Social (MM). Residente de tercer año de Medicina Interna, Hospital Médico-Quirúrgico y Oncológico, Instituto Salvadoreño del Seguro Social (PV).